

Considerações Gerais sobre o Problema Biológico da Hereditariedade em Oftalmologia

Prof. Corrêa Meyer

Catedrático de Clínica Oftalmológica

E', sobretudo, no campo feraz das ciências biológicas que a Medicina vai buscar hoje os elementos do riquíssimo material de pesquisa e de investigação que lhe servem de arcabouço à ereção do imponente edifício, onde a Clínica, fundamentando as suas aquisições e as suas leis e espraçando os limites fecundos da observação e da experimentação dos fatos, ilumina as suas conquistas dentro do conceito básico de considerar a célula como princípio ou unidade vital e, no dizer de Feimann, a "biologia celular como fundamento do estudo da vida do organismo", obediente ao axioma de Virchow — *omnis cellula e cellula*.

Assim a origem da biologia, como ciência, coincidiu e se formou como a Medicina, no sentido de que a constituição dos fatos de ordem orgânica foi determinada, ou mesmo extraordinariamente apressada, pela influência positiva exercida pela ciência médica sobre este conjunto de fatos. A prática desta deu indiscutivelmente e dará sempre à ciência os dados positivos da observação diária à maneira de reativo útil para seu incessante progresso. A biologia será, pois, a ciência dos princípios fundamentais da clínica (Feimann).

Ao evocar este conceito fundamental, que revela as bases seguras da interdependência da clínica e da biologia, vamos encarar, reproduzindo e vulgarizando em nossa cátedra os conhecimentos atuais da hereditologia, um dos problemas biológicos mais interessantes da Medicina contemporânea, cuja ligação à clínica se mostra dia a dia em novos e surpreendentes aspectos e em rica aquisição de noções renovadas à luz da observação e da experimentação.

Nada de novo trazemos a esta transcendente matéria de hereditariedade, por isso que o espírito deste trabalho é de divulgar os novos conhecimentos da nova biologia e a aplicação da teoria cromosômica na explicação do mecanismo dos fenômenos da herança mendeliana, de acordo com os estudos de Morgan e sua escola.

Posto que assim explanássemos a questão, não nos eximimos de fazer, no capítulo da abiotrofia, louvado no trabalho dos autores referentes aos fatores mendelianos letais e semiletais, considerações gerais que explicariam a degeneração abiotrófica ligada aos fenômenos biológicos mendelianos de hereditariedade patológica.

Ademais, ao atentar no estudo desta questão árdua e palpitante da nova biologia, queremos sómente tocar, à maneira de síntese, em uma das modalidades das aplicações médicas da genética, que "se torna complexa quando encarada a fundo, em pormenores de demonstrações, em casos particula-

res e de exceção, mas que surge límpida e fácil, quando examinada em sua essência (Rostand)".

De trinta anos para cá, tudo se transformou no campo complexo dos fenômenos da herança biológica, de maneira a modificar e a contestar a asserção categórica, marcada de profundo ceticismo, de Delage ao dizer que, em matéria de hereditariedade, tudo era possível, nada era certo.

Os geniais trabalhos de Mendel, postos em evidência somente ao clarear do século vinte, em consequência dos estudos de De Vries, de Correns e de Tschermak, vindos à luz quasi simultaneamente, em 1900, exumando a memória de Mendel publicada em 1865, contribuíram, de modo definitivo, a esclarecer a palpitante questão e a fundamentar em leis, hoje universalmente observadas e verificadas, os fenômenos da hibridação. Receberam a denominação de leis de Mendel, a designarem a comprovação, pela experiência e pela observação, da transmissão de pais a filhos dos caracteres morfológicos e fisiológicos.

O mendelismo, pelo rigôr e exatidão no estudo e na apreciação dos fenômenos hereditários, "constitue hoje uma verdadeira ciência dentro da ciência, a genética", que (Rostand) nos permite com clareza perfeita reconhecer o domínio, até aqui desesperadamente tenebroso, dos fenômenos hereditários, e de também prever e anunciar com certeza quasi matemática os resultados consecutivos à união de organismos de tipos diferentes (Rostand)". É que a genética, diz-nos em outros termos M. Caullery, deu ao estudo da herança o caráter de disciplina experimental bem definida com métodos que permitem previsões racionais suscetíveis de verificações precoces.

A evolução rápida da nova biologia da herança, foi, em mór parte, devida às pesquisas de Morgan, que, devassando o mistério das unidades cromosômicas em seu comportamento biofisiológico, permitiram confirmar as observações exatas e as conclusões geniais de Mendel a respeito dos fenômenos hereditários, entrevistados através da experimentação.

Trouxeram os trabalhos de Morgan e sua escola novos e positivos achêgos à elucidação do problema biológico, penetrando, com argúcia e inteligência, no íntimo da questão de transmissão dos caracteres hereditários pelo estudo dos agentes ou vetores materiais desta transmissão — os cromossomos.

A teoria cromosômica, embora ainda constitua somente uma "fase no desenvolvimento de nossos conhecimentos em matéria de herança (Guyénot)", teve o mérito de comprovar o acêrto das leis de hibridação de Mendel, trazendo, ademais, cabedal riquíssimo de novas aquisições, que erigiram a genética em ciência verdadeiramente exata.

A riqueza e a variedade dos fatos acumulados por esta nova disciplina, que ostenta métodos e técnicas, princípios e leis próprios, que exigem linguagem nova para expressá-los e aprendê-los, e a natureza especial desta explanação já conformam e delimitam a presente exposição dentro do âmbito particular dos fatos e dos fenômenos da ciência hereditária, em relação à especialidade médica agora aqui encarada, apontando aos estudiosos a exploração deste filão rico do domínio da genética, que demanda o esforço e a atividade incessantes a aflorar, joeirar e esmiuçar a multiplicidade polimórfica da suas complexas, árduas e imediatas aquisições biológicas.

Ao médico, diz Pinheiro Guimarães, em suas formosas lições, modelo de pureza de linguagem, de cultura clássica, de sabedoria e de erudição, se an-

tolha a hereditariedade como problema humano. Protege o indivíduo ainda não existente.

“A hereditariedade é a lei, o canon que prescreve os trâmites por que corre a herança; a herança é o que de somático e psíquico passa e repassa na estirpe.

No direito, considerações aproximadas precogitam a herança dos bens móveis e imóveis; à legislação inerente incumbe mobilizar os recursos aptos para a posse de herança. Considerações aproximadas, porquanto, si na sociedade os pais legam fortunas e obrigações, os herdeiros têm a liberdade de as aceitar ou não.

Em biologia, o legado bom ou mau, índene de taras ou tarado, não é regeitavel. A biologia iguala os descendentes, não aninha predileções, não escolhe, não deserda (P. Guimarães).”

Como problema de biologia, cujas aplicações ao homem surgem a todo o momento, é que será focada, em seus aspétos gerais, a questão da hereditariedade, que a todos tóca de perto, desde os médicos, educadores, criadores até aos governantes.

Ao amago do assunto atingem-no duas vias certas, mercê da experimentação dos cruzamentos animais ou vegetais ou da observação biológica atenta do complexo cromossômico do núcleo: o processo vital de Mendel e o método citológico de Morgan.

Até o princípio deste século, a noção de hereditariedade repousava na idéia de transmissão dos caracteres dos ancestrais aos descendentes pelo acaso, como se atribuíam todos os fatos de observação comum, até então, mercê de uma “fôrça misteriosa, cega e fantástica, que distribuíra sem lei alguma as semelhanças e dissemelhanças”.

A notável memória de Mendel, ignorada de seus contemporâneos e esquecida um quarto de século, resume em 50 páginas os trabalhos admiráveis, que, pelo rigor e pela clareza da exposição, permitiram realizar, com experiências que exigiram mais de sete anos de observação, de estudo e de repetidas verificações, a análise dos fenômenos hereditários observados matematicamente e que puderam dar rumo certo à ciência da herança.

Divulgada a existência do memorável trabalho de Mendel, considerado, segundo Yust, como modelo de publicação biológica, mereceu ser incluído na coleção dos clássicos das Ciências exatas de Ostwaldt, recebendo o conjunto de idéias e descobertas do sábio monge de Brünn, que serviram de fundamento à moderna doutrina da herança, o nome de **mendelismo**.

Para L. Blaringhem (1937), as leis de Mendel são, para os naturalistas, como para os eugenistas, o equivalente dos princípios de Euclides para os geômetras e para os arquitétos e todos os problemas de melhoramento das plantas, da aclimação como resistência às doenças devem ser estudados como consequência e tomando-se em consideração as leis mendelianas.

Desde aí, a ciência da herança progrediu consideravelmente graças aos estudos de Bateson, Morgan e, conforme Blaringhem (1937), ao genio de De Vries e à análise microscópica da célula por E. Strassburger (1844-1912) e Léon Guignard, que, após, vinte cinco anos de observações citológicas, “tinham demonstrado a generalidade da redução cromática na preparação dos elementos sexuais e na regularização automática do número completo dos cromossômios no curso da fecundação. Sabendo que toda célula provem de outra célula completamente organizada e de que todo núcleo provem da

divisão do núcleo da célula-mãe, Guignard precisou com exatidão o "mecanismo singular da repartição dos componentes do núcleo (Blaringhem)".

Não cabe aqui, pela universalidade destes conhecimentos, tratar das diferentes figuras cariocinéticas que surgem nas diversas fases de divisão nuclear, mas tão somente referir o fenômeno biológico da redução da cromatina como fundamental do processo de multiplicação celular e básico na explicação citológica das leis de herança.

O núcleo preside à reprodução da célula. Na sua estrutura íntima, a cromatina desempenha em o fenômeno biológico da herança, papel primordial, constituindo os cromossomos, que, nas diversas fases da evolução celular, ora se afastam, ora se aproximam, fundindo-se ou dissociando-se e tomando, "com precisão matemática disposições quasi geométricas." De estrutura complexa, constituindo rosário de grãos microscópicos, chamados cromômeros, que são, por sua vez grânulos pequeníssimos, quais átomos hereditários, os cromossomos desempenham papel específico como portadores materiais dos caracteres hereditários.

Estáveis em extremo, os cromossomos, como átomos hereditários ou biológicos, se perpetuam por divisão, ordinariamente imutáveis, de geração em geração (Rostand).

Formando o microcosmo hereditário de Morgan, eles se dividem em cromossomos sexuais, chamados também heterocromossomos ou cromossomos X, cujo descobrimento foi o ponto de partida para o conhecimento dos fatores citológicos que regem a diferenciação sexual do indivíduo, e em cromossomos somáticos, que se opõem àqueles, e que se denominam também autosomos.

Neles se situam os fatores ou caracteres mendelianos, de acordo com a doutrina da escola americana de Morgan.

Em geral os cromossomos são fixos e em número par em cada espécie animal. A constância numérica na mesma espécie é caráter essencial dos cromossomos. No homem formam-se 48; no cavalo, 60; 4, no ascaris; na mosca das frutas, 8; e assim por diante. Foi o estudo da mosca drosófila melanogaster que permitiu a Morgan, graças à sua prolificidade e à rapidez de evolução, fundar a teoria cromossômica da hereditariedade.

Durante o fenômeno de maturação do espermatozóide e do óvulo (espermato gênese e ovogênese), as células que dão origem aos gametos sofrem redução numérica dos cromossomos, de maneira que ambos os gametos só possuem (N) a metade dos cromossomos da espécie (2N).

O quadro seguinte reproduz esquematicamente a redução de cromatina na gênese das células sexuais, explicando, com simplicidade e clareza, as fases do fenômeno biológico que alcança reduzir o número normal de cromossomos do espécie (diplóide) $2N$ à metade N , número simples (haplóide). E' nos cromossomos, reproduz O. Domingues, que supomos achar-se o conjunto das heranças biológicas do indivíduo. São, portanto, eles, a base biofísica da hereditariedade. Os gametos, contendo os cromossomos, vêm do tecido germinativo do indivíduo, que se originou, por sua vez, dos dois gametos da geração anterior e são eles que vão produzir os gametos da geração futura. Inegavelmente, está aqui estabelecida a continuidade biológica entre uma geração e a seguinte. E é por via dessa continuidade que se dá o fenômeno surpreendente da hereditariedade".

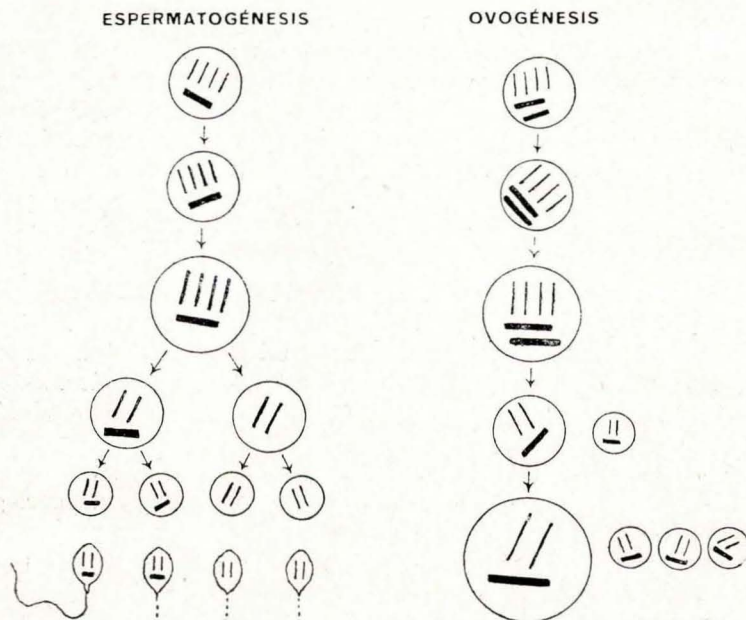


Fig. 1

Gráfico da redução da cromatina nas células sexuais (Macedo).

Weissmann, de maneira genial, não somente previu a redução cromática dos gametos como também imaginou a teoria da continuidade embrionária, que hoje se confirma nos trabalhos de citologia fundamental, demonstrando que a continuidade do patrimônio hereditário, ao passar de ascendente à descendente, se estabelece graças a uma célula única, o ovo, resultante da união dos elementos masculino e feminino, e onde "se encontram representados toda a espécie, toda a raça e muito do indivíduo (Rostand)".

Weissmann distingue, desde que se inicia o desenvolvimento de um ser, duas estirpes de células: umas, somáticas, que formam todas as estruturas orgânicas destinadas à vida vegetativa ou de relação, atuando no interesse do indivíduo, associadas intimamente para constituir um todo orgânico e manter a harmonia da vida individual, que só termina na morte; e outras, células germinativas ou sexuais, que se dedicam à função reprodutora, pertencendo, por consequência, à espécie, e que, levando consigo os caracteres hereditários, são potencialmente imortais porque estão destinadas a perpetuar-se através das gerações (C. M. Macedo).

Assim, o plasma germinativo de Weissmann passa integralmente às células germinativas e se encontrará novamente idêntico nas células sexuais do produto, cujo substratum hereditário será rigorosamente o mesmo que o do ovo (teoria da continuidade hereditária), assegurando, deste modo, a continuidade entre as gerações. É pois o plasma germinativo absolutamente distinto do plasma somático (Van Duyse).

A herança (Rabaud) aparece, portanto, como ligação direta, entre ascendentes e descendentes, ao mesmo tempo direta por semelhança de substância e por continuidade: A semelhança persistindo durante uma longa série de gera-

ções e a herança implicando perenidade constitucional. Atribuindo aos cromossomos o valor de substância hereditária. Weissmann concebia sua continuidade; admitindo sua igual repartição no curso de divisão, encarava a semelhança. Todas as teorias nascidas antes ou após Weissmann tiveram por força o mesmo ponto de partida (Rabaud). Tiveram as especulações de Weissmann o mérito, nascidas de pura meditação, de serem posteriormente confirmadas por inúmeras experiências biológicas.

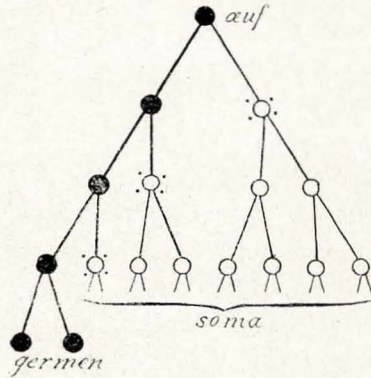


Fig. 2

Separação precoce do soma e do germen, segundo Weissmann.

Fazendo do núcleo o elemento fundamental na transmissão das propriedades hereditárias e nele encerrando os **determinantes**, que são mínimas partículas materiais contendo em potencialidade os caracteres dos geradores, Weissmann se antecipava à concepção da teoria cromossômica da herança, em genial previsão dos fatos biológicos, posteriormente afirmados nos trabalhos de Morgan, e sua escola, sobre a interpretação e distinção das unidades autônomas, denominadas fatores ou gens, que são partículas hipotéticas materiais, às quais correspondem caracteres fisiológicos ou patológicos.

A interpretação do mecanismo hereditário medeliano através desses suportes materiais ou gens teve a sua confirmação, como já dissemos, nos estudos citológicos do complexo cromossômico nuclear.

Morgan e sua escola localizam os fatores hereditários ou gens nos cromossomos, concretizando, em trabalhos decorrentes de inúmeras experiências o estudo feito através das mutações observadas na mosca das frutas

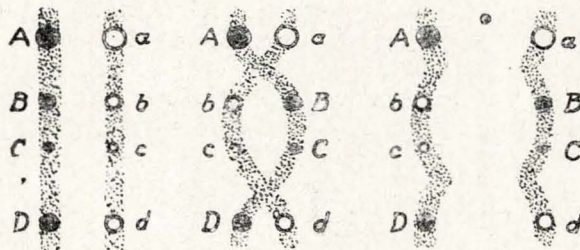


Fig. 3

Entrecruzamento dos gens (graf.).

(*drosófila melanogaster*), as idéias anteriores de Naegeli, Weissmann, De Vries, etc., que atribuíam ao núcleo papel essencial na herança.

Os gens (cromômeros) se dispõem nos cromossômios longitudinalmente em forma linear e se agrupam nos diferentes cromossômios associadamente (linked).

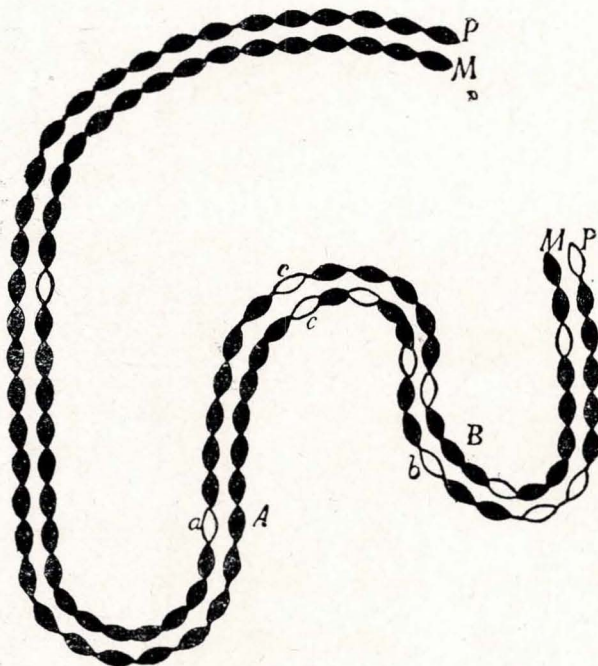


Fig. 4

Esquema da disposição dos gens no sistema genético (Jennings).

Assim é que o estudo da *drosófila* revelou a Morgan, em suas diversas mutações, a presença de mais de 400 fatores que se dispunham em 4 grupos ou blocos hereditários correspondentes aos seus 4 cromossômios.

Cada um dos cromossômios maiores apresentava mais de 100 fatores e o cromossômio menor somente três fatores, referentes às mutações anoftálmicas, corpo glabro e asas recurvadas.

Um destes grupos é constituído de fatores ligado ao sexo (sex-linked). Em todos os grupos, os gens se transmitem solidariamente. Esta associação de fatores ou gens é observada no cruzamento de duas moscas que apresentem cor e asas compridas, uma, e cor preta e asas curtas (vestigiais); outra; todos os híbridos da primeira geração (F 1) são normais, isto é, têm corpo cinzento e asas compridas, porque estes dois fatores são dominantes em relação aos fatores corpo negro e asas curtas (atrofiadas ou vestigiais). Esses dois fatores estão associados e se herdam juntos, em 83%.

Mas estes fatores podem ser alterados, rompendo esta associação (ruptura do linkage, dissociação de fatores), como acontece se cruzarmos uma fêmea da primeira geração (F1) com um macho de corpo e asas atrofiadas (vestigiais). Agora não se obtêm somente dois descendentes e sim quatro

(F₂), manifestando as quatro combinações paternas: corpo cinzento com asas atrofiadas e corpo negro com asas compridas.

Esta rutura de associação sómente se mostra em 17% dos descendentes, nos quais se verifica um verdadeiro intercâmbio de fatores (transmutação de gens), que se processa durante a divisão redutora da cromatina, no fenómeno de maturação dos gametos, em que se pode observar o entrecruzamento dos cromossômios (crossing-over de Morgan).



Fig. 5

Crossing-over (raf.).

Morgan não se deteve sómente no estudo do entrecruzamento dos gens, mas foi além, chegando a organizar uma verdadeira carta topográfica de distribuição dos gens nos cromossômios. E', na feliz expressão de Rostand, a primeira carta de micrôscopo hereditário.

Não nos é lícito, dada a brevidade da presente explanação, encarar detidamente o capítulo imenso e complexo da localização, cruzamento, associação e dissociação dos fatores hereditários ou gens, bem como das objeções invocadas contra a teoria cromossômica.

Sómente alguns aspétos em relação com a herança mendeliana vão, a seguir, mais pormenorizadamente nos ocupar, visando nós, sobremaneira, estudar as aplicações e as comprovações referentes às doenças oculares em face das leis de Mendel.

Antes de Mendel, outros pesquisadores intentaram o cruzamento de vegetais, como Naudin, em 1863, mas defrontaram, desde o início, com dificuldades na interpretação dos resultados obtidos, por isso que partindo de cruzamento de espécies diferentes, tornava-se-lhes difícil acompanhar, através das gerações mestiças ou híbridas, e interpretar os caracteres diferentes que iam surgindo. Mendel, porém, ao contrário de seus antecessores, fez o cruzamento de raças puras dentro da mesma espécie vegetal, com técnica e métodos experimentais que são ainda os dos atuais pesquisadores, procurando primeiramente cruzar raças que diferissem em um só caráter; a seguir, em dois caracteres alelomórficos e, assim, sucessivamente. A primeira experiência de Mendel foi realizada com o cruzamento de ervilhas (*Pisum sativum*) que apresentavam dois caracteres antagônicos de cor (amarelo e verde).

A estes caracteres antagonistas de Mendel, Bateson os denominou de alelomorfos.

Observando o resultado do cruzamento das ervilhas amarelas e verdes, puras, que só se distinguiam pela cor de suas flores, e de outros vegetais, durante sete anos, Mendel chegou, de modo genial, a descobrir as leis da hibridação, que atualmente têm o seu nome.

Do cruzamento de ervilha amarela com ervilha verde, obtido pela fecundação artificial, Mendel obteve, na geração inicial (F₁), sómente ervilhas amarelas. Continuando a experiência e agora cruzando os híbridos da primeira geração entre si, o resultado foi um pouco diferente, por isso que na segunda (F₂) geração foram obtidas 3/4 de amarelas e 1/4 de verdes (3:1).

As investigações inúmeras de Mendel feitas em animais e vegetais sempre revelaram os mesmos resultados, isto é, de que um caráter domina (dominante) sobre o outro (recessivo ou dominado) em proporção fixa, invariável e determinada. Foi a primeira lei de herança deduzida por Mendel, que recebeu o nome de lei da dominância e se expressa por uma fórmula algébrica.

Ademais, no resultado dos cruzamentos, se observa que o verde, que aparentemente tinha desaparecido na primeira geração, surge na segunda em uma proporção fixa em relação ao seu antagonista amarelo (3:1). Mendel verificou ainda que os verdes da segunda geração são puros, isto é, cruzados entre si somente há verdes nas outras gerações.

Deduz-se mais ainda destas experiências que o amarelo da primeira geração não era constituído de indivíduos puros, mas sim de híbridos, pois que de seu cruzamento surgem $\frac{3}{4}$ de amarelos e $\frac{1}{4}$ de verdes. Mais ainda: destes $\frac{3}{4}$ amarelos, $\frac{1}{4}$ é de amarelos puros, isto é, cruzados entre si só dão amarelos puros, e os outros $\frac{2}{4}$ são híbridos, isto é, cruzados entre si dão $\frac{3}{4}$ de amarelos e $\frac{1}{4}$ de verdes. Conclui-se, portanto, o seguinte:

a) que a ervilha amarela da primeira geração (F_1) era aparentemente amarela (fenótipo), mas na realidade era híbrida, possuindo as suas células germinativas caracteres próprios às ervilhas amarelas e verde paternas.

b) as amarelas da segunda geração eram umas puras e outras híbridas, embora todas da mesma cor, o que nos leva a distinguir a aparência, o aspecto do indivíduo (fenótipo) de sua constituição hereditária (genótipo).

c) os caracteres alelomorfos, verde e amarelo no caso, persistem sempre distintos nas células germinativas embora o produto seja híbrido.

Quer dizer que, mesmo no híbrido, as células sexuais ou germinativas são puras. É a lei da pureza dos gametos, também chamada lei da independência dos caracteres ou do divórcio fatorial, pela qual se explica que cada caráter atua independentemente de outro caráter.

d) o caráter verde paterno não havia desaparecido, mas sim dominado (recessividade) na primeira geração pelo fator amarelo dominante. Surgia na segunda geração em proporção invariável e do seu cruzamento somente havia ervilhas verdes. Dos amarelos, uns são puros e outros híbridos, repetindo-se nas outras gerações o mesmo fato.

O reaparecimento na segunda geração (F_2) dos tipos puros paternos constitui a lei da disjunção ou segregação dos caracteres, significando que os caracteres transmitidos pelos progenitores, e que aparecem únicos na primeira geração, se dissociam nas gerações seguintes.

Quando há dois fatores iguais ou dois fatores diferentes para um mesmo caráter, chamam-se os indivíduos possuidores, respectivamente, de homozigoto e heterozigoto.

Outros pesquisadores chegaram às mesmas conclusões de Mendel e assim é que, em relação à cor dos olhos, foram obtidos os mesmos resultados, quando se faz o cruzamento de fêmea de olhos encarnados da drosófila *melanogaster* (mosca das frutas) com macho de olhos brancos.

Na primeira geração, em que há dominância da cor vermelha, todos os indivíduos possuem olhos vermelhos. Cruzados entre si, estes, aparece na segunda geração (F_2) a disjunção dos caracteres, havendo 75% de moscas de olhos vermelhos e 25% de olhos brancos.

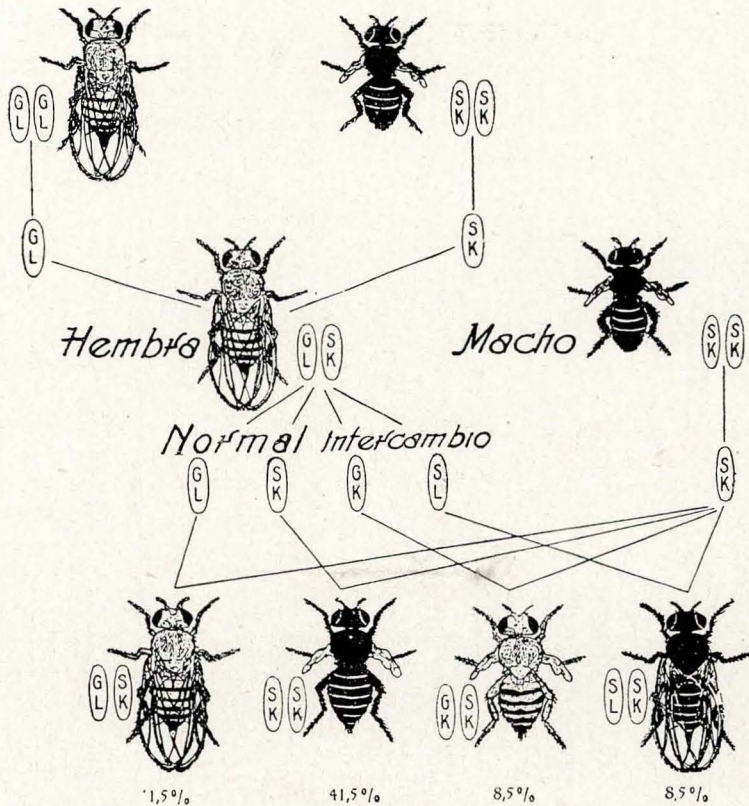


Fig. 7

Transmutação dos fatores hereditários, segundo Morgan.

Na primeira geração, o fator branco desaparecem por completo exteriormente, mas, como são, pelo patrimônio hereditário, mestiços, a disjunção se processa na segunda geração, onde 25% de moscas possuem os olhos brancos. É o mesmo fenômeno observado no cruzamento das ervilhas. Yust mostra, em um quadro, sobretudo as cifras correspondentes às experiências primeira e quinta, que os números acima citados, não representam dados esquemáticos, que expressariam grosseiramente de modo aproximado os resultados que proporcionam a experiência, e sim a exatidão dos dados numéricos obtidos pela experimentação.

Há casos, porém, em que não há caracteres dominantes (dominância imperfeita), parecendo que existe igualdade de força hereditária, como sucede na experiência de Correns, em que no cruzamento *mirabilis jalapa rubra* com *mirabilis jalapa alva*, os F1 são róseos. Na seguinte geração, F2, híbrida, obtida fecundando entre si os híbridos da 1.^a geração, obtêm-se três variedades (Van Duyse):

- Uma variedade rubra, como o antepassado materno,
- Uma variedade branca, como o antepassado paterno,

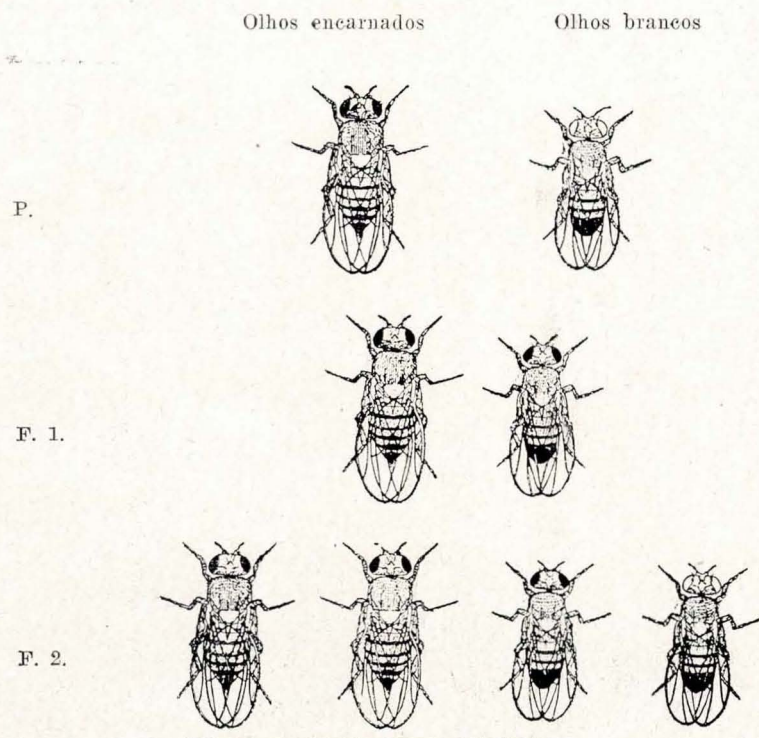


Fig. 8

75% (olhos encarnados)

25% (olhos brancos)

Cruzamento da mosca das frutas (Morgan).

Experiên- cia N. ^o	Número total de moscas	DELAS TÊM		NÚMEROS DEDUZIDOS TEORICAMENTE		Tanto por- cento de moscas com olhos brancos
		Olhos en- carnados	Olhos brancos	Olhos en- carnados	Olhos brancos	
1	459	345	114	344,25	114,75	24,84
2	304	230	74	228,00	76,00	24,34
3	195	114	51	146,25	48,75	26,15
4	411	316	95	308,25	102,75	23,11
5	331	248	83	248,25	82,75	25,08

Uma variedade rósea, análogos às de 1.^a geração híbrida, todas, na seguinte proporção:

- 1/4 ou 25% brancas,
- 1/4 ou 25% rubras,
- 2/4 ou 50% róseas pálidas.

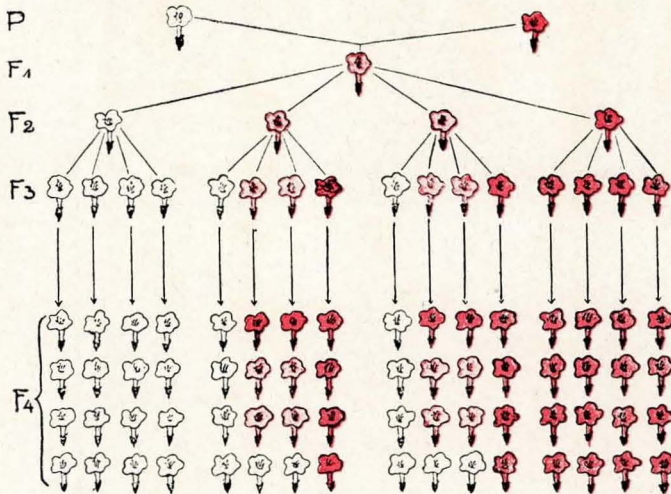


Fig. 9

Lei da dissociação (herança intermeditária).

Conclue-se que na segunda geração híbrida se produz portanto um retorno parcial aos caracteres dos avós, numa **proporção definida**:

P.: rubro X branco.

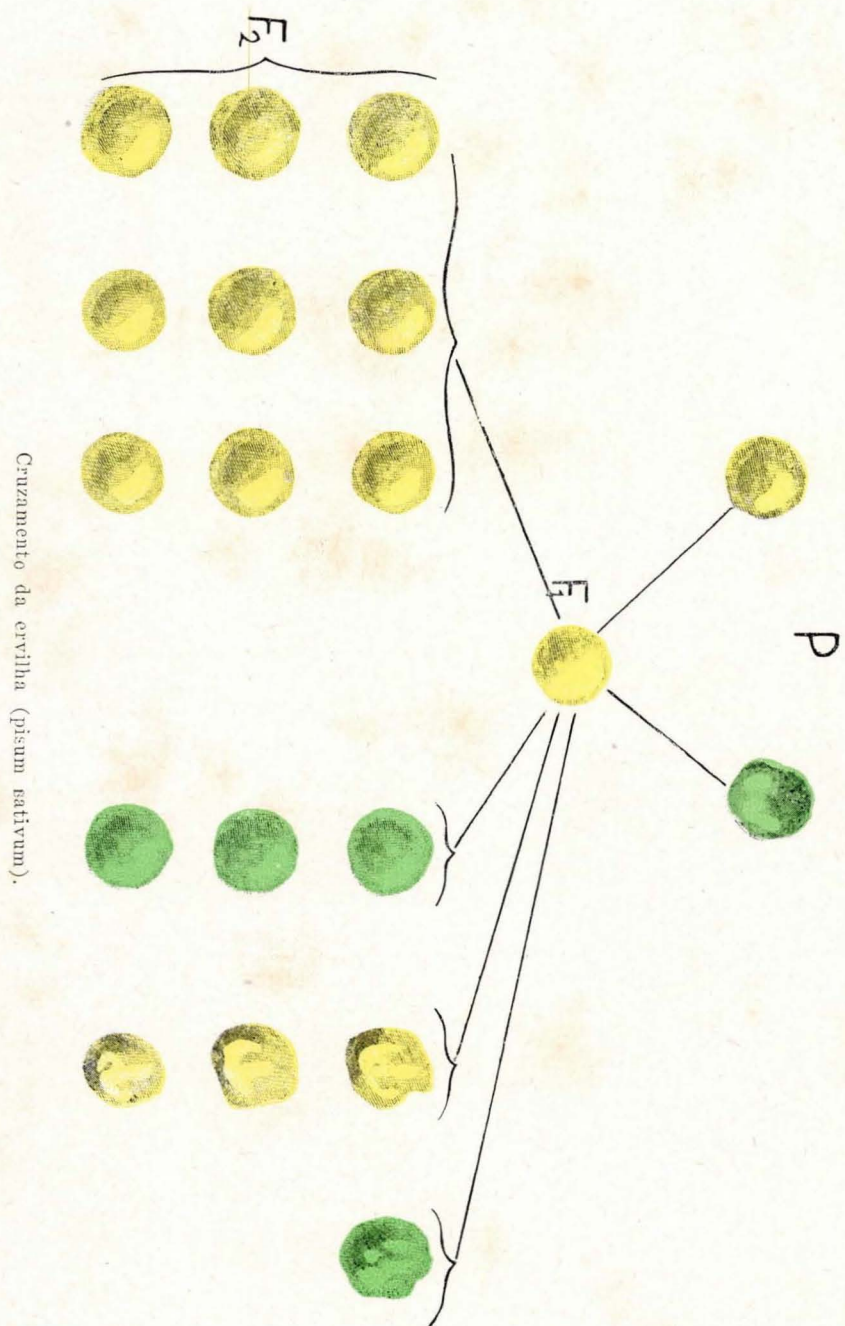
F₁: róseos pálidos.

F₂: rubro — róseo pálido — branco.

1/4 2/4 1/4

Na segunda geração híbrida aparece a disjunção dos caracteres provando ésta disjunção que os gametos são puros, isto é, que cada um deles é portador de uma só aptidão (lei da pureza dos gametos). De acôrdo com ésta disjunção, há três variedades; guardando percentagens que estão de acôrdo com a lei dos números proporcionais (Van Duyse):

P.		R.R.		X		B.B.	
F ₁				R.B.			
F ₂	R.R.			R.B.		B.B.	
	25%			50%		25%	
F ₃	R.R.	R.R.		R. B.		R.B.	B.B.
	↓	25%		50%		25%	↓
F ₄	R.R.	R.R.		Disjunção		B.B.	B.B.
	Todos de raça pura	↓		↓		↓	↓
		R.R.				B.B.	Todos de raça pura
		Raça pura				Raça pura	
				R.R. R.B. B.B.			
				25% 50% 25%			



Os descendentes, como vimos, retomam os caracteres dos pais e o aspecto intermediário não aparece nunca nas plantas de raça pura, de onde se conclue que cada caracter possui uma individualidade marcada (pureza dos gametos). Na experiência de Correns, os híbridos resultantes de gametos que trazem aptidões diferentes (heterozigotos) se distinguem das variedades paternas por uma coloração rósea pálida das flores, intermediária da dos pais. Chamam-se-os então híbridos intermediários”.

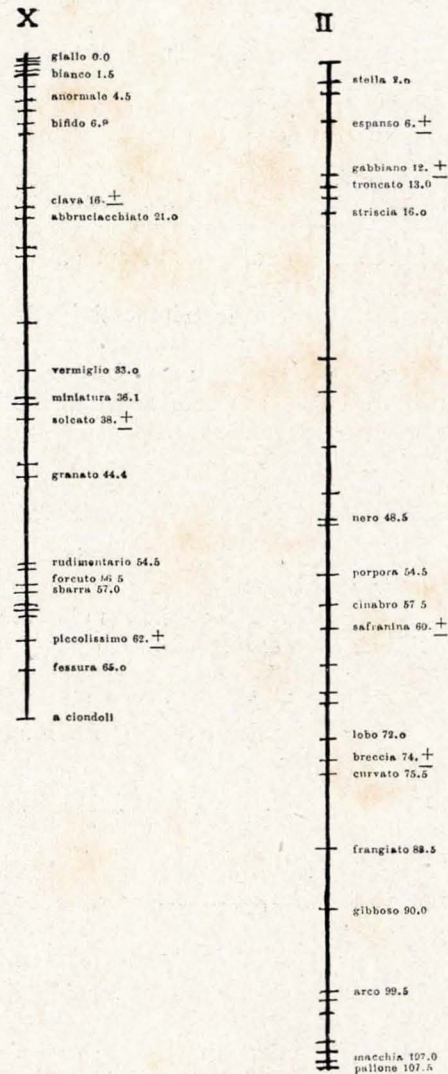


Fig. 6

Topografia dos gens (Jennings).

Na experiência de Correns com a *mirabilis jalapa*, como vimos, não houve a mesma simplicidade de resultado observado por Mendel, por isso que compareceu na primeira geração um tipo diferente dos pais. Houve, pois,

dominância imperfeita, por isso que os números obtidos por Correns são os mesmos previstos pelas leis numéricas de Mendel. Semelhantes a este há inúmeros outros casos de dominância imperfeita, em que o tipo mestiço ou híbrido é intermediário, apresentando-se com um carater novo não fixavel.

Tudo o que precede pode ser resumido do modo seguinte (Rostand): quando se cruzam dois indivíduos, que diferem só por um carater, todos os híbridos da 1.^a geração se assemelham, ou porque apresentam um tipo intermediário entre os dois pais (herança intermediária), ou porque êles se assemelham a um dos progenitores (dominância).

Até agora, nós encaramos sómente o cruzamento de dois seres que apresentam caracteres diversos condicionados por uma só diferença fatorial, nos casos, em suma, de unirecessividade.

Quando os caracteres divergem por dois (birecessividade), três (trirecessividade), quatro (tetrarecessividade), etc. fatores, a proporção matemática está sempre regida pela lei da pureza dos gametos e a aplicação de fórmula algébrica se faz exatamente, revelando os resultados obtidos que os fatos, observados na experimentação, se repetem seja qual for a diferença de caracteres. Assim é que se obtêm 4 dominantes no caso de unirecessividade; 16, no de birecessividade; 64, no de trirecessividade; 256, no de tetrarecessividade e assim sucessivamente até o número de 1.048.576 quando houvessem dez caracteres diferentes. Por estes exemplos podem-se medir as dificuldades que apresenta o estudo de hereditariedade no homem, mesmo abstraindo-se das dificuldades inerentes à verificação das transmissões dos caracteres mais comuns.

HEREDITARIEDADE NO HOMEM.

Vimos até aqui que os estudos sobre a hereditariedade têm sido feitos exclusivamente nos animais e, sobretudo, nas plantas.

E' possível fazer-se delas aplicação no homem? Sim, hoje não ha mais dúvidas a este respeito, principalmente, quando se estudam as doenças hereditárias.

As leis mendelianas, diz Cuyénot, têm um valor tão universal, no reino animal como no vegetal, que não podem subsistir dúvidas sobre a possibilidade de applicá-las nos casos da espécie humana.

Um grande número de fatos mostra que há, no homem, caracteres normais ou patológicos que são transmitidos de acôrdo com as leis da hereditariedade alternante".

A sua observação no homem, apresenta sérias dificuldades, que Waardenburg, citado por Van Duyse, enumera em 13 itens, dos quais os mais importantes são os abaixo descritos:

1.º) As famílias não são tão numerosas que possam permitir tornarem-se applicáveis às manifestações na 2.^a geração híbrida as leis derivadas do cálculo das probabilidades.

2.º) Muito tempo se escôa entre duas gerações, trinta anos em média, para permitir ao experimentador de levar suas investigações além de 3 a 4 gerações.

3.º) Os caracteres patológicos diminuem a fecundidade dos genitores e conduzem a maior mortalidade em seus descendentes.

4.º) Os descendentes de um casal são em geral muito pouco numerosos para que todas as combinações possíveis sejam realizadas.

Além disso, no homem, devido aos cruzamentos indefinidos, que não dão mais margem a encontrar-se raças puras, o estudo da transmissão dos diferentes caracteres é quasi impossível. Si já nos vegetais o cruzamento de plantas, com diversos caracteres, a complicação é imensa, o que se não deve esperar dos homens!" Não se pode, portanto, diz Guyénot, fazer praça de estudo mendeliano dos caracteres hereditários normais ou patológicos na espécie humana. Tentar semelhante empresa, com alguns documentos esparsos que possuímos, seria querer forçar os fatos e arriscar desacreditar um método que não tem outra força que a da experiência. Entretanto, é possível de mencionar alguns fatos, que estão em perfeito acôrdo com os resultados da genética, sem esquecer que na ausência de qualquer contróle experimental, as conclusões que se podem obter são provisórias".

"Entre estes, são os caracteres patológicos os mais nítidos, por isso que, pelo seu interesse médico, possuímos deles maior documentação (Guyénot)". De um modo geral, a herança de uma malformação ou doença dominante, e aqui seguimos literalmente a descrição de Guyénot, citada pela maioria dos autores que trata da herança patológica, se apresentará do modo seguinte:

Designemos por D o caráter patológico dominante e por S o estado sã recessivo. Si um doente puro D.D. contrai casamento com conjuge sã, seus filhos serão todos doentes, heterozigotos, Ds. Si um destes filhos doentes casa-se com sã ss, haverá descendentes Ds, doentes e ss, sãos. As duas categorias aparecerão e serão numericamente iguais para um grande número de descendentes.

P.	D.D.	X	s.s.
		↓	
	Ds.	+	D.s. X s.s.
			↓
		1/2D.s.	+ 1/2s.s.

E' importante assinalar que, neste caso, os filhos sãos ss o são definitivamente e não devem conservar nenhum traço da doença de um dos pais e de um dos avós. O fator patológico foi de fato eliminado.

Si por união consanguínea, ou por acaso, duas pessoas Ds contraem casamento, haverá teoricamente na sua descendência 1/4 de DD, doentes puros, 1/2 Ds, doentes heterozigotos, 1/4 sãos puros. Aqui ainda, os indivíduos sãos estão definitivamente índenes de toda tara patológica:

P	D.s.	X	D.s.
F,	1/4D.D.	1/2D.s.	1/2s.s.

Pelo contrário, casamento entre dois doentes puros, DD X DD, só pode dar doentes".

Van Duyse, fazendo o estudo das afecções hereditárias oculares, distingue quatro grupos, anexando a esta classificação um quinto grupo de doenças, que dizem respeito ao aparelho neuro ocular.

No primeiro grupo, foram abrangidas as doenças familiares de herança contínua, pertencendo ao tipo mendeliano dominante. No segundo grupo, classificaram-se as doenças familiares de herança descontínua, do tipo mende-

liano recessivo; no terceiro, as doenças familiares de herança matriarcal e, no quarto, afecções, cujo modo de herança não era bem definido.

Na herança contínua, como acabamos de ver, sómente os indivíduos acometidos podem transmitir a doença e os normais não a podem transmitir, embora provenham de famílias taradas. Já o mesmo não acontece nas doenças de herança descontínua, em que a lesão pode ser transmitida pelos índices, reaparecendo, após ter poupado uma ou varias gerações, e correspondendo, assim, ao tipo recessivo de Mendel. Entre as doenças dominantes, classificadas no trabalho de Van Duyse (catarratas congêntas, zonular e total, ectopias cristalínianas, degeneração familiar da córnea, glaucoma, afecções do aparelho lacrimal), ha duas em que o tipo dominante se faz sentir de modo incontestável. E' na hesperanopia e na síndrome de Van der Hoeve. Naquela, o estudo de sua transmissão se vem fazendo através de várias gerações, desde Jean Nougaret, daí a terminologia de hesperanopia nougariana, nascido em 1637 e morto em 1719. Netleship, publicou em livro extensa árvore genealógica que revela a maneira de transmissão contínua de afecção retiniana.

Na síndrome de Van der Hoeve, caracterizada pela côr azul das escleróticas, pela fragilidade óssea e pela surdez, é o tipo dominante, segundo Groenow, que se apresenta como essencial em a sua transmissão hereditária.

No que tóca à transmissão da côr dos olhos, a questão da hereditariedade está incompletamente elucidada, considerando Guyénot que os olhos pardos e pretos, parece, terem o tipo dominante, embora sendo de constituição genotípica muito variada, o que daria na descendência, tipos também variados. Já com os olhos azues, de carater recessivo, a descendência seria de olhos azues.

Na experiência da mosca drosófila, a côr vermelha dos olhos, bem como a negra, é dominante em relação às cores branca e azul, que são recessivas.

Por consequência, diz Rostand, si um indivíduo de olhos pretos, puro, isto é, portador do duplo fator olhos pretos se une a um de olhos azues, todos os filhos terão forçosamente olhos negros e formarão metade das células reprodutoras portadoras do fator olhos negros e metade portadoras do fator olhos azues.

P.	olhos negros	olhos azues
		■ ■
F ₁	■	olhos negro dominantes

Si dois indivíduos de olhos negros, híbridos, isto é, portadores do fator olhos negros e fator olhos azues, se consorciam, produzirão três indivíduos de olhos negros e um de olhos azues.

P.	olhos negros	■	■	olhos azues
F.	3	olhos negros	+	olhos azues

Si um de olhos negros, híbrido, se casa com um de olhos azues, produzião metade de olhos negros e metade de olhos azues.

P.	■ olhos negros	olhos azues
F.	50% olhos negros	50% olhos azues

Concebe-se, continúa Rostand, portanto, que um indivíduo que apresente um carater dominante possa sempre encobrir o fator recessivo correspondente, enquanto que o indivíduo que traz carater recessivo não pôde encobrir o fator dominante correspondente, por isso que este fator estaria presente e se trairia fatalmente, pelo genotipo. Daí a dúvida que oferece um indivíduo de olhos negros, quando se tem a certeza de que é puro, isto é, que forme exclusivamente olhos negros, ou de que é olhos negros híbridos e, por consequência, forme metade de células reprodutoras olhos negros e metade olhos azues. Ao contrário do que se passa em indivíduo olhos azues, que é forçosamente puro, e que não pôde formar sinão células reprodutoras olhos azues.

Deduz-se daí que pais do tipo recessivo não podem dar filhos do tipo dominante, mas os do tipo dominante podem produzir filhos do tipo recessivo: pais de olhos azues não podem dar filhos de olhos negros, mas pais de olhos negros podem engendrar filhos de olhos azues.

A herança não é fatalmente similar. Não ha sempre reprodução do semelhante pelo semelhante. O filho de olhos azues que descende de pais de olhos negros é destes que tira seus olhos azues; do mesmo modo que si deles difere é a êles que devem. A existência dos caracteres recessivos ou latentes faz compreender a herança colateral e o atavismo. Para que uma criança provinda de pais de olhos negros tenha olhos azues como um de seus tios, basta que o fator olhos azues, latente nos pais, seja, no tio, manifesto.

Quando se casam pessoas de olhos negros e que pertençam ambos a linhagens em que o fator olhos azues foi mascarado pelo fator olhos negros durante varias gerações, poderão êles ter filhos, nos quais reaparecerão os olhos azues dos longínquos antepassados (Rostand).

Entre as doenças familiares de herança descontínua, de carater recessivo o tipo clássico nos é dado pelo albinismo, cuja aparição é favorecida (V. Duyse) pela consanguinidade, pelo casamento de heterozigotos (D.R. x D.R.) ou de homozigotos (R.R. x R.R.). Caracteriza-se pelos cabelos brancos e olhos vermelhos.

Ademais do albinismo, consideram-se doenças recessivas: 1) as degenerações pigmentares da retina; 2) a doença de Oguchi, que é congênita, hereditária e familiar, caracterizada por hesperanopia e pelo fenômeno de Mizuo, que se traduz, após várias horas de obscuridade, pelo reaparecimento do fundo de olho normal quando antes se apresentava cinzento esbranquiçado; 3) a idiotia amaurotica familiar ou doença de Warren Tay-Sachs; 4) a idiotia amaurotica juvenil ou doença de Vogt-Spilmeyer; 5) a hidroftalmia.

Quasi todas elas se apresentam com o carater recessivo simples.

Entre as degenerações pigmentares retinianas, se levanta um problema interessantissimo da patologia e da herança mórbida, qual seja o da abiotrofia.

ABIOTROFIA.

Conceito de abiotrofia.

Collins reuniu, em relatório ao Congresso Internacional de Washington, em 1922, entidades degenerativas, hereditárias, devidas à parada de desenvolvimento. Todas elas apresentam lesões bilaterais, com caráter comum de hereditariedade, sem sinais inflamatórios, indicando, ao contrário, degeneração prematura de alguns grupos de células altamente diferenciadas, pertencendo a tecidos que atingiram elevado grau de especialização, como cones e bastonetes, órgãos de Corti, células piramidais, folículos pilosos, tecido muscular, etc., e que após terem alcançado completo desenvolvimento e exercido sua função, degeneram.

A evolução dessas células pode ser mais ou menos rápida e ter em determinadas partes do organismo maior intensidade. Assim é que, a par de desenvolvimentos precoces, observamos degenerações também precoces. Collins enfeixou entre estas degenerações precoces hereditárias a catarata abiótica ou post-natal, as paralisias oculares hereditárias, a retinite pigmentar, a degeneração pigmentar macular simétrica familiar, a idiotia amaurotica familiar, a atrofia ótica hereditária, a coroidite familiar de Doyne e a degeneração da córnea de Groenow.

Para Gowers, as células que degeneram são incapazes de durar após seu completo desenvolvimento porque padecem de vida imperfeita, de abiose, de atrofia abiótica ou ainda de abiotrofia, que quer dizer ausência de força vital em sua estrutura. Devemos, pois, cingir o conceito de abiotrofia à definição que a considera como “destruição, pouco depois de seu completo desenvolvimento, de um grupo de células em consequência de inata fragilidade ou, si assim se pôde dizer, de caducidade prematura (Tillé)”

A época de aparecimento da lesão é variável e a causa que a determina não é para Collins ainda perfeitamente elucidada. Poder-se-ia atribuir a uma causa tóxica, a metabolismo imperfeito, a carencia vitamínica, a distúrbio endocrínico, mas como explicar o caráter hereditário da doença, que surge em várias gerações de uma mesma família, revelando fraqueza inata de determinadas células?

Aqui, neste passo, vem-nos em auxílio a nova biologia da herança patológica, que, acreditamos, nos traz a elucidação do problema através do conhecimento dos fatores letais ou semiletais, que são “fatores mendelianos que acarretam modificações gerais consideráveis sobre o metabolismo, a fecundidade e a vitalidade dos organismos (Guyénot)”.

São fatores que “condicionam por si mesmo, a possibilidade de vida dos animais. Os organismos podem viver si possuem estes fatores no estado heterozigoto, mas, no estado homozigoto, determinam a morte”.

Na mosca das frutas conhecem-se mais de quarenta fatores letais, determinando a morte no ovo, outros a morte no estado larvário, outros determinando a morte no adulto, existindo todos os intermediários entre os fatores letais e os fatores simplesmente deprimentes (Rostand). Algumas irregularidades observadas nas proporções mendelianas, como nas verificadas no cruzamento dos ratos amarelos, são devidas à ação desses fatores letais e semiletais (Rostand).

Na primeira geração de ratos (Günther) amarelos, que não são puros, pois que seu cruzamento nunca produziu constantemente ratos amarelos e sim $2/3$ de ratos desta côr e $1/3$ de cinzentos, isto é, na proporção de 2:1, nós verificamos que, teoricamente, as proporções seriam de 1:2:1, isto é, 25% amarelos puros, 50% amarelos mixtos, 25% cinzentos.

A.A.

A.C.

C.C.

Mas, na realidade, a proporção encontrada, como vimos acima é de 2:1. Faltam, por consequência, 25% de amarelos puros, que nunca conseguimos obter. Logo, a estrutura amarelo puro traz consigo **incapacidade vital** (Günther).

O estudo aprofundado da questão revelou para inúmeros pesquisadores: 1.º) a impossibilidade de se obter ratos amarelos puros; 2.º) a comprovação da morte da quarta parte de embriões, em fase precoce de desenvolvimento, o que leva a acreditar que esta 4.ª parte (25%) se refere à quarta parte encontrada a menos na experiência. Donde se deduz que: o fator AA condena à morte prematura o animal que o possui — é o fator letal; e que estes fatores hereditários estão regidos pelas leis de Mendel (Günther).

O mesmo fenômeno, mais ilustrativo em relação aos fatores deprimentes ou semiletais, nós encontramos no cruzamento dos cães tigríneos da Noruega, que são mixtos em relação aos fatores branco e preto. Na primeira geração, obteremos, de acôrdo com as leis de Mendel:

	P.	N.B.	X	N.B.
		Tigríneos		Tigríneos
F.	25% N.N.	50% N.B.	25% B.B.	
	Negros	Tigríneos	Branco com manchas negras	

Os negros e os tigríneos são normais, mas, o que é interessante, os cães brancos são debéis e oferecem fragil resistência às doenças, seus olhos são mal conformados e às vezes são cegos e surdos. Por conseguinte, o fator hereditário B não atua simplesmente como determinante da côr branca com manchas negras, mas também podendo influir consideravelmente durante o desenvolvimento do animal na constituição da pele, dos olhos e dos órgãos auditivos internos, quando não estiver presente simultaneamente o fator antagonico N.

Este determina não sómente a côr negra como atua de certo modo como fator vital, necessário ao desenvolvimento do organismo e, em especial, dos olhos e dos ouvidos. Prova isto, portanto, que um fator hereditário não sómente aféta a côr do pêlo como influe no curso do desenvolvimento do animal, condicionado não só um carater, uma propriedade, como vários deles (Günther).

O mesmo fenômeno biológico se daria, de modo idêntico, nos processos precoces de degeneração hereditária, denominados abiotrofia, que seriam condicionados por um fator letal, abiotrófico, que atingiria determinado grupo de células, ferindo-as de morte prematura e ocasionando fatalmente, em época variável, a sua degeneração precoce.

Julgamos ser esta hipótese, fundamentada nas experiências e nas leis de Mendel, a que mais satisfaz na explicação da patogenia desses processos mórbidos hereditários de precoce aparecimento e evolução.

Doenças familiares de herança matriarcal.

Sugere este capítulo dois problemas de grande interesse biológico ambos: a herança do sexo e a herança mórbida ligada ao sexo (linked-sex, dos autores norte-americanos).

Sabe-se hoje, citando ainda Günther, com os estudos citológicos, que óvulo e espermatozoide colaboram de modo igual na transmissão dos caracteres hereditários, mercê da fecundação, e através do núcleo, que, como é conhecido, é o portador material da herança. E, com precisão, se pode dizer que a substância da herança se localiza nos cromossomos, em partes iguais, das células sexuais. São, portanto, em última análise, os cromossomos os verdadeiros vetores materiais da herança.

A exatidão com que se verifica a divisão e distribuição dos cromossomos indica que estes têm uma significação e um importância especial.

O protoplasma do ovo se divide em duas metades, mercê de uma simples estrangulação, enquanto os cromossomos se dividem de maneira muito mais complicada. Nos cromossomos, que existem em número absolutamente constante para cada espécie animal ou vegetal, deve estar contida, por conseguinte, a parte mais importante da célula, isto é, aquela cuja posse completa representa a condição necessária para o desenvolvimento normal do processo de formação do organismo. Além disso, os cromossomos não são todos do mesmo tamanho e da mesma forma, sendo, porém, cada forma e cada grandeza representadas por dois cromossomos, o que quer dizer que um dos componentes desses pares é de procedência paterna e o outro de procedência materna (Günther).

“Que mais natural, pois, que suspeitar, como tão frequentemente acontece nos seres vivos, que esta diversidade de forma possa corresponder a uma diversidade de função?” indaga Günther. E que, por conseguinte, os distintos cromossomos são os substratos materiais para diversos processos hereditários? “Com segurança, as perguntas podem ser contestadas afirmativamente, considerando-se que cada cromossomo contém seu patrimônio hereditário específico, havendo, portanto, neles todos os fatores necessários para o desenvolvimento do processo formativo”.

Entre estes fatores hereditários, existem os que são chamados os realizadores do sexo, encarregados de realizar uma das possibilidades de desenvolvimento sexual inatas no indivíduo. Assim é que, na *Drosófila melanogaster*

gaster, já estudada, ha distincão bem definida dos pares de cromosômios sexuais do macho e da fêmea.

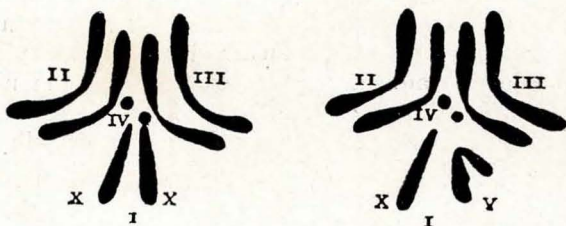


Fig. 10

Cromosomios da mosca das frutas (Morgan').

Em ambos, como mostra a figura, há 4 pares de cromosômios, sendo que os autosômios são iguais na fórmula mas os cromosômios sexuais diferem (heterocromosômios). Estes se apresentam nas fêmeas em fórmula de bastão e, nos machos, um apresenta a mesma fórmula e o outro se **mostra recurvado**. Na fêmea, estes dois cromosômios são chamados X e, no macho, um recebe o nome de cromosômio X e o outro o de Y (heterocromosômios).

Esta distincão na fórmula dos cromosômios sexuais explica a diferenciação dos sexos processada no ato da fecundação.

Assim é que, ao fundir-se o espermatozóide com o óvulo, podem ocorrer dois fatos, conforme a distribuição processada dos cromosômios sexuais masculinos. Ou se funde um cromosômio masculino X com o óvulo, dando indivíduo fêmea, por isso que a conjugação de dois cromosômios X é característica do sexo feminino; ou se funde um cromosômio Y com um cromosômio feminino X, dando um indivíduo masculino, visto que a soma $X + Y$ é própria do sexo masculino.

Este singelo mecanismo de realização do sexo, na drosófila melanogaster, também vamos, com probabilidade, encontrar no homem, si bem que os nossos conhecimentos, no que tange ao patrimônio hereditário humano, sejam ainda até agora, pouco precisos.

Mas o estudo da transmissão de certos caracteres fisiológicos e patológicos condicionados ao sexo dos pais (sex-linked), levou a considerar que a localização dos gens ou fatores desses caracteres também era particular ao cromosômio X, isto é, estão ligados a este cromosômio. Não se conhece claramente nenhum fator que esteja ligado ao cromosômio Y.

Morgan, segundo Graf, observou, em suas experiências com a drosófila, perto de 50 caracteres ligados ao sexo. Um destes, como exemplo frizante, é verificado quando cruzarmos a drosófila de olhos vermelhos com macho de olhos brancos, em que, na primeira geração, somente existem moscas de **olhos vermelhos**.

Estas, cruzadas, entre si, dão 75% de olhos vermelhos e 25% de olhos

brancos, sendo que estes são todos machos e as moscas de olhos vermelhos são de ambos os sexos.

A característica cor branca dos olhos fica (Güther), portanto vinculada aos machos e é, por isto, um caráter ligado ao sexo.

Estes mesmos caracteres ligados ao sexo foram também observados no homem, sendo que a hemofilia e o daltonismo se transmitem de modo semelhante ao do fator olhos brancos da mosca das frutas, explicando assim "o curioso fenômeno de que aquelas taras hereditárias se manifestam no sexo masculino com especial frequência". O hemofílico (Rostand) corresponde à mosca de olhos brancos e o são à mosca de olhos vermelhos.

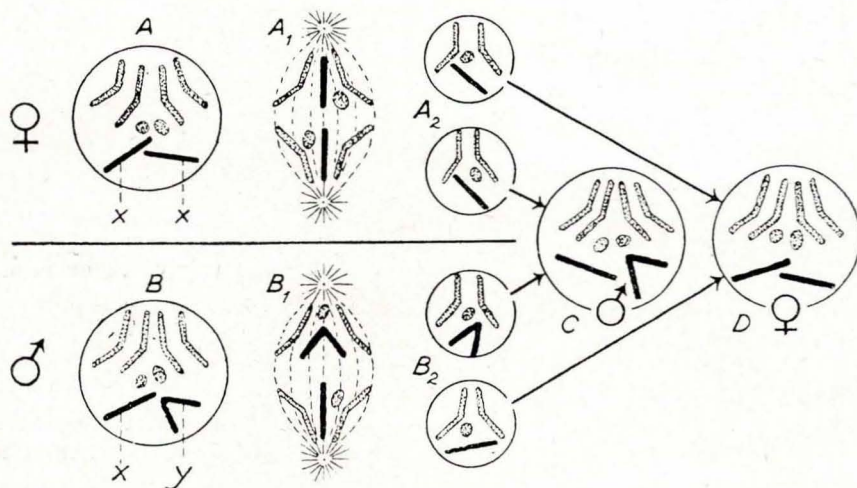


Fig. 11

Realização do sexo na mosca das frutas.

Além dessas afecções há outras que entram neste grupo como a heme-ralopia, a doença de Gower e, provavelmente, algumas formas de miopia, de atrofia do nervo ótico, de nistagno, de albinismo ocular, de megalocórnea, e outras.

A árvore genealógica seguinte, reproduzida por Günther, revela como do casamento de um homem cego para as côres com uma mulher normal nasce prole de visão normal; mas destes descendentes, todas as filhas são portadoras de fator recessivo da cegueira para as côres. Assim, pois, estas mulheres casadas com homens normais podem ter filhos cegos para as côres. Teoricamente, a metade dos filhos devem ser cegos para as côres, enquanto todas as filhas devem ser normais. Precisamente, nesta árvore genealógica publicada por Clausen, realizam-se estas previsões teóricas com toda exatidão, conforme mostra o quadro seguinte em que figuram quatro casamentos

com homens normais de mulheres pessoalmente normais, mas portadoras de fator determinante da cegueira para as côres.

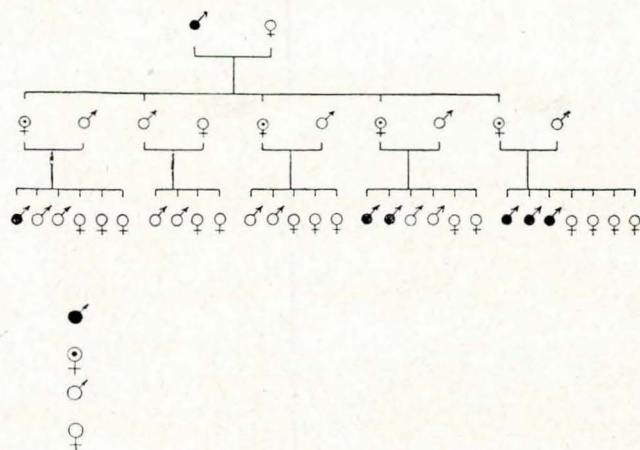


Fig. 12

Cegueira para as côres (Clausen).

	Filhos normais	Filhas normais	Filhos cegos para as côres	
Família I	2	3	1	
" II	2	3	0	
" III	2	2	2	
" IV	0	4	3	
Totais . .	6	12	6	
Dados obtidos por cálculo	6	12	6	{ Em um total de 24 des- cendentes

"Mostra esta árvore genealógica de modo bem claro que os homens cegos para as côres recebem o correspondente fator sempre da mãe, nunca do pai. Além disso, observa-se que nenhuma mulher figura como cega para as côres".

Aeromatopsia total, anomalia de visão em que o doente sómente percebe a tonalidade e não as côres propriamente, de modo a tudo ver como si fosse cinzento, pois, sómente tem a percepção do branco e do preto como se observa nas chapas fotográficas, a transmissão se faz de modo recessivo. Além das cegueiras cromáticas, a doença de Leber, que é uma neurite retrobulbar degenerativa hereditária, o nistagno essencial heredo-familiar e a megalocórnea se transmitem como afecções de carater recessivo ligada ao sexo. Em algumas fôrmas da doença de Leber, a transmissão surge com carater dominante. Deixamos de reproduzir e comentar árvores genealógicas referentes a estas enfermidades para não nos alongarmos sobremaneira neste

problema extenso e árduo da hereditariedade patológica. No capítulo das afecções de herança ainda não claramente definida, Van Duyse enumera e estuda uma lista extensa de doenças oculares, entre as quais sobresaem, pela sua importância clínica, as anomalias oculares diversas (colobomas, microftalmia, anoftalmia), as inúmeras malformações de íris, a aplasia macular e sobretudo a miopia.

PROFILAXIA.

Vamos chegar, ao termo final desta exposição, ferindo o ponto essencial, de ordem prática, que ela nos leva ao encarar as medidas médicas e sociais para impedir a transmissão das afecções oculares hereditárias.

É capítulo recente de profilaxia da cegueira que tem fundas raízes na nova biologia da herança mendeliana e morganiana e que deu lugar, a par de medidas racionais, a origem á nova legislação social, cuja aplicação, por vezes, se manifesta injusta e atentatória dos direitos da personalidade humana quando se impõe a esterilização obrigatória em relação a casos de cegueira por herança.

Em face da moral cristã e dos conhecimentos incompletos de transmissão das doenças hereditárias, não assiste a ninguém o direito de execução de medidas de extremado rigorismo. Quando muito, poderá sugerir a adopção, por parte do doente, de fórmula facultativa.

Ao mesmo objetivo, poderemos chegar, mercê de regulamentação justa, adotando preceitos que visem, de acôrdo com o notavel relatório de Franceschetti, diminuir o número de cegos hereditários evitando a cegueira entre pessoas afetadas de doenças hereditárias e impedindo a transmissão da cegueira hereditária.

Em primeiro lugar, sugere o autor italiano, impõe-se a elaboração de estatísticas precisas e completas, de maneira a se obter classificação unificada, em base internacional, na qual se fizesse sentir nitidamente a separação dos casos hereditários e não hereditários.

Caberia papel eminente nos exames destes doentes a médico competente na questão da hereditariedade, por isso que é sómente com o auxílio de estatísticas certas que seria possível estabelecer-se, de modo exato, o prognóstico em relação aos ascendentes e descendentes. Estas estatísticas deverão compreender os casos de cegueira completa e incompleta e os de ambliopia, bem como, nelas, se faria a distinção necessária entre cegueira congênita e adquirida e entre a cegueira completa e a diminuição da visão que acarreta o impedimento do exercício da profissão para a qual a visão é indispensável.

Ao lado do estudo nosográfico, incumbe ao médico, na luta pela restrição da transmissão das doenças hereditárias, prestar assinalados serviços instruindo aos próprios médicos, às autoridades e ao público, pois dependem sobretudo da educação geral referente à hereditariedade as possibilidades de obter diminuição da cegueira hereditária. Cabe, antes de tudo, ao médico e, especialmente, ao oftalmologista ficar ao par das medidas a serem tomadas, porquanto sómente com seu apoio é que se pôde interessar a toda gente nesta cruzada de redução da cegueira.

As dificuldades, neste particular, são de ordem prática e teórica.

Teoricamente, os óbices são grandes, por isso que a manifestação exterior dos gens recessivos sómente se produz entre homens afetados recessivamente e entre uma parte de mulheres heterozígotas. Além disso, na digenia

e na dominância irregular, a pessoa acometida em seu genotipo é muitas vezes sã na aparência. Si se quizesse, por consequência, impedir a procreação entre todos os portadores de gens afetados, poder-se-ia atingir e compreender pessoas que podem ser normais. Muitas vezes, a afecção hereditária só se manifesta após a puberdade, sendo, pois, possível que a doença hereditária apareça depois de ter o doente transmitido a moléstia a seus filhos (Franceschetti).

Ademais, praticamente, é impossível impedir-se a procreação em todos os portadores de gens alterados, exigindo estudo delicado da questão no que tóca até onde podem ser realizadas hoje essas medidas (Franceschetti).

A educação do público seria também feita eficazmente pelas enfermeiras sociais, que desempenhariam função de extrema relevância, atuando diretamente junto aos doentes e às suas famílias, de modo a esclarecer e valorizar certas medidas de ordem profilática, como a obrigatoriedade da reação de Wassermann, antes e durante a gravidez, o isolamento de determinados doentes, e de fazer compreender a necessidade de tratamento médico adequado.

Como complemento a estas medidas, outras de natureza também preventiva viriam em auxílio do médico a procurar colimar o intuito generoso da diminuição das afecções hereditárias.

Nestas, o exame pre-nupcial e o certificado pre-nupcial seriam de grande alcance, do mesmo modo a proibição dos casamentos de consanguíneos e, especialmente, dos acometidos de doenças dominantes graves, como catarata congênita, aniridia, microftalmia (fórma dominante), retinite pigmentar (fórma dominante) e glioma.

Do mesmo modo, para impedir a transmissão e aparecimento de doenças oculares hereditárias se devem diminuir os casamentos de indivíduos afetados de doenças dominantes esporádicas ou não dominantes quando já possuem filhos doentes; nos que já possuem também conjuntamente doenças hereditárias em outros órgãos; e nos são que já tenham dois filhos atingidos de doença hereditária. Esta proposição, já aprovada, se deve ao Comité inglês para a profilaxia da cegueira e se refere sobretudo às afecções recessivas mais frequentes: hidroftalmia, retinite pigmentar e acromatopsia total. Seria de aconselhar evitar-se a transmissão nas doenças recessivas graves, como a miopia. Neste caso, porém, as dificuldades seriam grandes, compreende-se. A única cousa que podemos fazer, neste particular, pela delicadeza em si da questão, é aconselhar ao míope alto de não contrair casamento com míope, por isso que cento por cento dos filhos seriam míopes.

Para nós todas as medidas de proteção contra a cegueira, incluídas a esterilização voluntária, celibato, internamento, etc., estão condicionadas sine qua non ao consentimento do doente.

BIBLIOGRAFIA.

- Van Duyse — L'hérédité en ophtalmologie (Soc. Franc. d'opht.) Maio 1931.
Günther Yust — L'hérédité — 1931.
J. Graf — Doctrina de la herencia — 1935.
J. Rostand — De la mouche a l'homme — 1930.
J. Rostand — Les chromosomes — 1933.
J. Rostand — La nouvelle biologie — 1937.

- H. S. Jennings — *Ereditá biologica e natura humana* — 1937.
 L. Blaringhem e outros — *Hybrides sexuels et mosaïques* — 1937.
 L. Blaringhem e outros — *Hérédité, mutatisime et évolution* — 1937.
 F. Caridroit e outros — *La biologie animale* — 1937.
 C. Darwin — *A origem do homem*.
 Binet-Sanglé — *Le haras humain* — 1918.
 E. Feimann — *Biologia y Clinica* — 1912.
 A. Dreyfus — *O estado atual do problema da hereditariedade*. 1.º Cong. Bras. de Eugenia — 1929 — pag. 87.
 Pinheiro Guimarães — *A hereditariedade normal e patológica* — 1935.
 Franceschetti — *Resumé du rapport sur les maladies héréditaires des yeux*. — *Arch. d'ophtalmologie*. — 1935 — pag. 365.
 Th. H. Morgan — *Embryologie et génétique*.
 E. Rabanol — *La matière vivante et l'hérédité*. — 1937.
 O. Domingues — *A hereditariedade em face da educação*.
 O. Domingues — *Eugenia*.
 R. Kehl — *Lições de eugenia*.
 E. Lazerges — *Les grands problèmes de la biologie et de la géologie* — 1931.
 C. Moraes Macedo — *Biologia fundamental* — 1936.
 U. Pierantonio — *Compêndio de biologia* — 1936.
 M. Arou — *Vie et reproduction* — 1929.
 Tillé — *Les lésions de la macule* — 1929.

ZUSAMMENFASSUNG.

Verf. gibt einen allgemeinen Ueberblick über den Stand der Erbliehkeitsfrage unter Darstellung der Untersuchungen von Mendel bis Morgan.

Auf die Erbkrankheiten beim Menschen in ihren verschiedenen Erbliehkeitsformen wird unter besonderer Berücksichtigung der Augenheilkunde eingegangen.

Der Begriff der Abiotrophie wird vom Verf. einer besonderen Betrachtung unterzogen. Nach seiner Auffassung werden in diesen Fällen letale und semiletale Faktoren streng nach den Mendelschen Gesetzen übertragen, wobei die höchstentwickelten Zellen des Organismus in erster Linie betroffen und zu einer vorzeitigen Degeneration verurteilt würden. — Zum Schluss geht Verf. hauptsächlich unter sozialen Gesichtspunkten auf die Frage der Vorbeugung der Erbkrankheiten ein.